

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
Année scolaire 1920-21 — N° 246

RECHERCHES SUR L'ASSOCIATION
DU
Bacille Diphtérique et du Pneumobacille
dans certaines Angines

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 6 Juillet 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Laurent LACOSTE

DOCTEUR ÈS SCIENCES

Né à Bergerac, le 23 Février 1875



LYON

IMPRIMERIE NOIRCLERC & FÉNÉTRIER

3, Rue Stella, 3

—
1921

RECHERCHES SUR L'ASSOCIATION

DU

Bacille Diphtérique et du Pneumobacille

dans certaines Angines

RECHERCHES SUR L'ASSOCIATION
DU
Bacille Diphtérique et du Pneumobacille
dans certaines Angines

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 6 Juillet 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Laurent LACOSTE

DOCTEUR ÈS SCIENCES

Né à Bergerac, le 23 Février 1875



LYON

IMPRIMERIE NOIRCLERC & FÉNÉTRIER

3, Rue Stella, 3

—
1921

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire..... MM. HUGOUNENQ
Doyen..... J. LEPINE.
Assesseur..... ROQUE.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
LACASSAGNE, TESTUT.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	}	MM. TEISSIER.
Cliniques chirurgicales		ROQUE.
Clinique obstétricale et Accouchements.....		BARD.
Clinique ophtalmologique		TIXIER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques..		BERARD.
Clinique neurologique et psychiatrique.....		X.
Clinique des maladies des enfants.....		ROLLET.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		NICOLAS.
Clinique des maladies des voies urinaires.....		LEPINE (J.).
Clinique chirurgicale des maladies des enfants.....		WEILL.
Clinique des maladies des femmes.....		POLLOSSON (A.).
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		LANNOIS.
Chimie biologique		ROCHET.
Chimie organique et Toxicologie.....		NOVE-JOSSERAND,
Matière médicale et Botanique.....		CLUZET.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....		HUGOUNENQ.
Anatomie		MOREL.
Anatomie générale et Histologie.....		MOREAU.
Physiologie		GUIART.
Pathologie interne		LATARJET,
Pathologie et Thérapeutique générales.....		POLICARD
Anatomie pathologique		DOYON.
Médecine opératoire		COLLET.
Médecine expérimentale et comparée.....		MOURIQUAND,
Médecins légale		PAVIOT.
Hygiène		VILLARD,
Thérapeutique		ARLOING (F.).
Pharmacologie		MARTIN (E.).
		COURMONT (P.).
		PIC
		FLORENCE (A.).

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours de Pathologie externe.....	VALLAS.
— — Propédeutique de gynécologie..	CONDAMIN.
— — Chimie minérale	BARRAL.
— — Accouchements.....	COMMANDEUR.
— — Urologie.....	GAYET.

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Embryologie	HOVELACQUE.
Anatomie topographique.....	PATEL,
Botanique	BRETIN.
Stomatologie.....	TELLIER.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER.	SAVY.	HOVELACQUE.	ROUBIER.
BRETIN.	FROMENT.	TRILLAT.	FAVRE.
LERICHE.	THEVENOT Luc.	SARVONAT.	MURARD.
THEVENOT Léon.	PIERY.	FLORENCE (G.).	BONNET.
TAVERNIER.	COTTE.	ROCHAIX.	GRAVIER, chargé
CADE.	DUROUX.	CORDIER.	des fonctions.
GARIN.			

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. P. COURMONT, *Président*; M. Lucien THÉVENOT, *Assesseur*;
MM. ROCHAIX et FAVRE, *Agrégés*.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. COURMONT

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Lyon

Directeur de l'Institut Bactériologique



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Avant-Propos

Depuis le 1^{er} février 1920 il nous a été donné d'étudier, au Laboratoire des diagnostics de l'Institut Bactériologique de Lyon, plus de cent cinquante exsudats d'angines dont à peu près un quart étaient dues au bacille de Löffler.

Tous ces examens ont été faits après ensemencement de l'exsudat sur sérum coagulé.

Quatre fois, nous avons trouvé l'association du Bacille diphtérique et du Pneumobacille.

Nous avons pu suivre cliniquement les cas que nous relatons. L'affection nous a paru revêtir un type uniforme.

Les recherches bibliographiques que nous avons faites nous ont montré qu'il n'existe que peu d'observations concernant les angines à B. diphtérique et Pneumobacille associés. — Les plus anciennes remontent à Parkes ; elles sont, d'ailleurs, réduites au signalement de l'observation bactériologique. — Nicolle et Hébert ont suivi, avec beaucoup de soin, une de ces angines diphtéro-pneumobacillaires.

Nous avons exécuté ce travail au Laboratoire des diagnostics de l'Institut Bactériologique, avec les encouragements de M. le P^r P. Courmont, directeur de l'Institut.

— Nous devons beaucoup à cet excellent maître qui nous a initié à la bactériologie et nous a donné, en nous confiant un emploi dans son laboratoire, une situation exceptionnellement heureuse pour des observations multiples et variées. Nous tenons à lui en exprimer, ici, notre profonde gratitude et à le remercier de l'honneur qu'il nous fait en voulant bien accepter la présidence de cette thèse.

Nous prions M. le professeur agrégé Rochaix, sous-directeur de l'Institut Bactériologique, qui veut bien nous honorer de son amitié, d'accepter l'hommage de notre reconnaissance.

M. le professeur agrégé Favre, dont nous avons été l'élève en clinique, a eu l'amabilité de nous guider dans l'élaboration de ce travail. C'est, d'ailleurs, d'une observation recueillie par lui, dans son service à l'Hôtel-Dieu, qu'est née l'idée du sujet que nous traitons. Nous prions M. Favre de recevoir nos remerciements les plus vifs pour l'enseignement si fécond qu'il nous a donné et pour le dévouement si amical qu'il nous a témoigné.

M. le docteur Gaté, chef de clinique à la Faculté, chef du Laboratoire des diagnostics à l'Institut Bactériologique, voudra bien nous permettre de lui dire combien nous avons été touché de la bonté et de la patience avec lesquelles il nous a initié à la technique délicate des recherches de laboratoire. Nous avons retiré de ses conseils expérimentés et de ses méthodes sévères une éducation bactériologique dont nous lui sommes extrêmement reconnaissant.

I. — NOTIONS PRÉLIMINAIRES

Introduction

Les angines à *B. diphtérique* et *Pneumobacille* associés sont relativement rares. Parkes en signale deux cas. Nicolle et Hébert disent les avoir vues 7 fois sur 1.600 examens d'exsudats d'angines. Nous en avons rencontré 4 cas sur 150 examens de gorge.

Ces angines se présentent d'ailleurs toujours avec une remarquable bénignité.

Il semble donc que leur étude ne puisse comporter qu'un intérêt fort secondaire.

Le sujet nous a cependant paru présenter une sérieuse importance, par ce fait qu'il nous met en face d'une symbiose de deux agents infectieux dont l'un, s'il ne neutralise pas l'autre, l'affaiblit, tout au moins, considérablement.

Aussi bien cette étude nous introduit-elle dans le vaste domaine des associations microbiennes, domaine encore peu exploré mais qui nous réserve, vraisemblablement, d'immenses richesses.

Au début de la bactériologie, il parut que chaque microorganisme travaillait pour son propre compte, creusait son sillon par ses seuls moyens, ignorait tout de ses commensaux.

Mais bientôt les expériences de Pasteur sur l'antagonisme du *B. pyocyaneus* et du charbon mirent en lumière la dépendance pathogénique des agents microbiens.

Deux espècesensemencées ou vivant côte à côte peuvent se comporter de manières différentes. C'est ainsi qu'on peut concevoir les cas suivants :

1° Ou leurs besoins sont différents : elles s'accommodent de leur contact et parfois même s'entraident.

2° Ou elles ont les mêmes besoins et d'abondants moyens de les satisfaire ; dans ce cas, elles vivent en communauté, sans se nuire mutuellement.

3° Ou partageant les mêmes nécessités, elles ne disposent que de ressources limitées : il se crée, alors, un état de lutte pour la vie.

4° Ou bien, enfin, l'un des partenaires secrète des toxines qui nuisent au développement de l'autre et entravent son expansion physiologique.

Mais, en vérité, l'explication profonde de l'influence réciproque des agents microbiens les uns sur les autres demeure très obscure.

Nous connaissons, cependant, avec certitude, quelques faits de la vie symbiotique des microorganismes. Toutefois, ces faits ne peuvent être que des jalons directeurs.

On sait que certains germes vivent à l'état isolé, d'une vie ralentie et qu'ils ont besoin de la présence d'autres microorganismes pour devenir pathogènes.

Le tétanos, par exemple, ne peut diffuser sa toxine

sans le voisinage d'autres microbes, même vulgaires, comme le *micrococcus prodigiosus*.

Le vibron cholérique garde une remarquable neutralité tant qu'il n'est pas le commensal de microbes favorisants.

Le vibron septique reste, également, inoffensif en l'absence de tout germe concomitant.

D'autres microorganismes, assez peu redoutables quand ils vivent isolés, voient leur puissance pathogène s'accroître remarquablement du fait d'une association, comme si le voisinage de congénères créait un milieu favorable à l'exaltation de leur virulence.

Le streptocoque est le type de ces microorganismes. Véritable facteur de la gravité de la diphtérie, il rend la grippe meurtrière, complique fréquemment la typhoïde et forme, avec le pneumocoque, une association redoutable. Aussi, Gibier et Hilbert ont-ils proposé, comme méthode pratique pour augmenter la virulence du B. de Löffler, son association au streptocoque.

Dans la caverne tuberculeuse, les germes infectieux qui pullulent rapidement, grâce à la fertilité du milieu, ajoutent leur action à celle du bacille de Koch.

Un centimètre cube d'une culture de *micrococcus prodigiosus* mélangé à une goutte de sérosité contenant du charbon symptomatique est inoculé, par Roger, à un lapin. L'animal succombe en moins de vingt-quatre heures, bien qu'il soit réfractaire au charbon et que le *micrococcus prodigiosus*, seul, ne détermine chez lui aucune réaction à si faible dose.

Dans l'angine de Vincent, le bacille fusiforme serait incapable de former les ulcérations sans la présence du

spirille qui, d'après Dopter, agit ici comme microbe favorisant.

Ces faits inclinent à penser que l'association microbienne est un élément de gravité et que les agents infectieux, additionnent, dans la symbiose, leur pouvoir pathogène.

Mais, d'autres observations, tout au moins aussi nombreuses et aussi probantes, tendent, au contraire, à montrer que l'association des microorganismes est très souvent un facteur de dégradation de leur virulence.

C'est ainsi que dans un bouillon de culture de staphylocoque doré, nous voyons le tétragène retardé dans sa naissance, le *B. typhique* se développer difficilement, les bacilles de la morve et du choléra disparaître rapidement.

Pavone porte le *B. d'Eberth* dans une culture pure de bactérie charbonneuse ; il observe, dans la majorité des cas, la destruction progressive du bacille du charbon. — Des cobayes inoculés avec ce mélange ont un retard de trois ou quatre jours dans l'époque de leur mort.

A. Berthelot ensemence, en milieu convenable, du *proteus* toxique pour le cobaye et du *bacillus aminophilus intestinalis*. Une inoculation de cette culture se montre pratiquement sans influence nocive sur les cobayes.

Emmerich inocule à des lapins du charbon virulent. Tous ces animaux meurent. Il recommence l'expérience sur neuf lapins en faisant précéder l'injection charbonneuse d'une inoculation du microbe de l'érysipèle. Sept lapins restent vivants.

Pawlowski injecte des lapins avec du charbon et leur fait ensuite une inoculation de staphylocoque doré : aucun des animaux ne succombe.

Bouchard inocule dix-sept cobayes, d'abord avec une culture charbonneuse, puis avec une culture pyocyannique. Dix cobayes guérissent, cinq meurent par le charbon, deux meurent sans charbon. — La culture pyocyannique a donc annulé, dans dix cas au moins, l'action pathogénique du charbon.

Ces remarques sur l'antagonisme des microbes éveillent, tout naturellement, l'espoir d'une bactériothérapie, d'un traitement rationnel dans lequel on inoculerait un microorganisme capable de détruire, ou tout au moins de paralyser, un autre microbe virulent. « Contraria contrariis curantur ». — Ainsi les habitants des régions à malaria peuplent leurs étangs de cyprins qui dévorent les larves d'anophèles.

Le premier essai de bactériothérapie est dû à Pasteur qui conféra l'immunité charbonneuse aux gallinacés en les vaccinant contre le choléra des poules.

Fehleisen signale une guérison de lupus à la suite d'un érysipèle donné artificiellement à un malade.

Cantani a publié un cas d'amélioration très sensible, survenue dans l'état d'un bacillaire, par suite de l'inhalation prolongée de *bactérium termo*.

Mais c'est surtout l'antagonisme du pyocyannique et du charbon qui a été mis à profit. L'expérience ayant montré que le pouvoir empêchant du pyocyannique résidait dans sa toxine, la pyocyanase, Fortineau traita avec succès, par cette toxine, un cas de pustule maligne

La thérapeutique actuelle emploie, assez volontiers, la pyocyanase, en pulvérisations dans la diphtérie, en instillations dans la grippe et la méningite.

Mais, à la vérité, la bactériothérapie n'a pas encore fait suffisamment ses preuves pour entrer dans la pratique courante. Nous sommes cependant convaincu qu'elle sera une des puissantes médications de l'avenir et qu'elle connaîtra les heures de succès de son aînée, la sérothérapie.

Les Angines à B. diphtérique pur

Nous n'insisterons pas sur la description très connue de cette angine. Rappelons qu'« elle se traduit par l'éclosion, sur la muqueuse du pharynx, de fausses membranes contenant le germe pathogène et devenant le foyer de production de toxines dont la diffusion, dans l'organisme, est la cause des accidents généraux ». (Debove et Sallard.)

Le début est généralement insidieux, la fièvre ne dépasse guère 39° à 39° 5 durant les premiers jours. Le malade présente un état adynamique complet : yeux cernés, anorexie, perte des forces...

Les ganglions rétro-maxillaires sont tuméfiés. L'albuminurie est presque constante.

Dans les cas favorables, l'état général s'améliore au bout de quatre ou cinq jours, et même après quarante-huit heures si l'on fait des injections de sérum. — La mort, si elle survient, résulte du croup ou de la broncho-pneumonie.

Les Angines à B. diphtérique associé

I. ASSOCIATION DIPHTÉRO-STREPTOCOCCIQUE. — Cette association est la plus redoutable et le pronostic d'une telle angine est grave. L'état général du malade devient mauvais, la température monte rapidement et se maintient au voisinage de 40°. Il y a de la diarrhée, un gonflement ganglionnaire prononcé, des fausses membranes sanguinolentes. C'est la forme clinique connue pour sa malignité et sa sévérité. — « Lorsque la diphtérie, écrit J. Courmont, traitée à temps, prend des allures malignes, c'est une diphtéro-streptococcie. »

II. ASSOCIATION DIPHTÉRO-STAPHYLOCCIQUE. — Peu inquiétante, l'action du microbe associé ne se faisant sentir que lorsque il se trouve en très grande quantité.

III. ASSOCIATION DIPHTÉRO-PNEUMOCOCCIQUE. — Très rare, mais à pronostic sombre.

IV. ASSOCIATION DIPHTÉRO-COLIBACILLAIRE. — Aggrave l'affection diphtérique en la rendant chronique. — Les fausses membranes sont épaisses, envahissantes, d'une odeur fétide.

V. ASSOCIATION DIPHTÉRO-PROTÉIQUE. — La symbiose du bacille de Löffler et du *proteus vulgaris* produit des fausses membranes gélatiniformes qui subissent rapidement la fonte putrilagineuse et déterminent la gangrène des amygdales. La mort est la terminaison habituelle.

VI. ASSOCIATION DIPHTÉRO-FUSO-SPIRILLAIRE. — M. le professeur agrégé Favre nous a communiqué des obser-

ventions portant sur un certain nombre d'angines à association du B. de Löffler, du bacille fusiforme et de spirilles. Ces observations ont été faites pendant la guerre.

Les Angines non diphtériques

Le bacille de Löffler n'est pas le seul agent capable de produire une angine à fausses membranes. La plupart des microbes vulgaires, saprophytes habituels de la bouche, du pharynx, du naso-pharynx peuvent subir une exaltation passagère de virulence et créer des réactions inflammatoires violentes. Ces germes capables de devenir ainsi accidentellement pathogènes sont : le streptocoque, le pneumobacille, le staphylocoque, le pneumocoque, le bacille fusiforme de Vincent, les levures.

Le *streptocoque* est l'agent le plus fréquent et le plus redoutable des angines non diphtériques, soit qu'il végète à l'état isolé, soit qu'il vive associé à d'autres microbes. — Sur 165 angines non diphtériques étudiées par lui, Lemoine rencontra 128 fois le streptocoque pur.

Ces angines peuvent être extrêmement graves, empruntant à l'angine diphtérique son tableau clinique et ses dangers. L'extension de fausses membranes au larynx peut provoquer le croup ou une broncho-pneumonie mortelle peut se déclarer.

L'angine à *pneumobacille* peut revêtir deux formes : subaiguë, chronique.

Dans la forme subaiguë, on trouve sur les amygdales

une fausse membrane blanc nacré, continue, sorte de voile adhérent pouvant s'étendre sur les piliers et le voile du palais. Le tissu sous-jacent est légèrement enflammé.

Dans la forme chronique, les amygdales sont parsemées de points blancs, nacrés, mamelonnés, de dimension atteignant un demi-centimètre de diamètre. Elles envahissent les amygdales, les piliers, la face postérieure du pharynx, et adhèrent intimément à la muqueuse sous-jacente. Le malade a souvent une sensation de sécheresse de la gorge qui le pousse à tousser légèrement. Parfois fièvre légère et courbature. — Ces angines présentent, généralement, une chronicité tout à fait remarquable.

L'angine à *staphylocoque* prend habituellement la forme d'une péri-amygdalite phlegmoneuse ; rarement elle affecte le facies diphtéroïde et, si elle revêt cette apparence, les membrans sont d'un gris sale, molles, peu adhérentes.

Les angines à *pneumocoque* pur constituent presque une curiosité. — Le pneumocoque joue le rôle principal dans ces cas que l'on voit dégénérer, rapidement, en pneumonie ou broncho-pneumonie.

L'angine *ulcéro-membraneuse de Vincent* débute par de l'inappétence, une fièvre modérée. — Une amygdale (quelquefois les deux), se recouvre d'une pellicule membraneuse blanc grisâtre. Puis, une ulcération se creuse, entraînant une tuméfaction ganglionnaire et une fétidité de l'haleine très caractéristique. En huit jours, l'ulcère se déterge et la guérison survient rapidement.

Un examen de la fausse membrane montre le bacille fusiforme de Vincent associé à des spirilles.

Certaines *levures* produisent des mycoses amygdaliennes caractérisées par des touffes blanches adhérentes. Ni réaction ganglionnaire, ni réaction générale.

II. — RECHERCHES CLINIQUES

1. Observations cliniques des Angines à **B. diphtériques et Pneumobacilles associés.**

OBSERVATION I (*Parkes*).

Les deux enfants présentent, sur les amygdales, de petits points jaunes confluents.

L'ensemencement sur sérum donne des colonies de Bacilles diphtériques et de Pneumobacilles.

Les malades sont envoyés dans un hôpital d'isolement et n'ont pas été revus.

OBSERVATION II (*Nicolle et Hébert*).

Jeune femme, 22 ans, sujette aux angines dans enfance et ayant de grosses amygdales. Le 16 novembre 1896, au soir, frissons et malaise général peu intense.

Le lendemain, mal de gorge léger, apparition d'un point blanc sur l'amygdale gauche. Le 18 au matin, la luette est extrêmement œdématisée mais sans fausses membranes, les deux amygdales présentent des points blancs non confluents qui paraissent d'épaisseur très faible et sans grande adhérence aux parties profondes. La température n'atteint pas 38°.

L'ensemencement, sur sérum coagulé, fait la veille, ayant donné des colonies de *B. diphtériques* et de *B. de Friedlaender*, 20 c. c. sont inoculés.

Le soir, la température est à 38°4, le pouls à 112 : il n'y a point d'albumine, la douleur à la déglutition est vive.

Le 19, la luette est envahie par deux plaques blanches occupant les bords et se réunissant au sommet de l'organe : les fausses membranes ont plutôt un peu diminué sur l'amygdale

gauche, elles sont plus confluentes à droite. Partout elles sont adhérentes et la muqueuse saigne au moindre attouchement. La température ne dépasse pas 37°5, le pouls 90.

Le 20, diminution de l'œdème de la luette, état stationnaire des fausses membranes, le mal de gorge est moindre, pas de phénomènes généraux.

Le jour suivant, l'état local fut stationnaire, les fausses membranes diminuèrent peu à peu d'étendue, abandonnant successivement l'amygdale gauche, la droite et la luette : la douleur de gorge s'atténua, il n'y eut aucun symptôme général.

Durant toute la durée de l'angine, il y eut conservation de l'appétit.

Le 24 novembre, seulement, les fausses membranes disparurent.

Après la guérison de l'angine, le B. diphtérique et le B. de Friedlaender persistent dans la gorge jusqu'au 7 décembre. A cette date, lesensemencements sur sérum coagulé ne donnèrent plus lieu au développement de colonies de ces deux microbes.

OBSERVATION III (*Personnelle*).

M^{lle} B..., 25 ans, accuse le 31 octobre 1920 une légère douleur de la gorge. Un peu de dysphagie. Pas d'enrouement. Etat subfébrile.

Père et mère morts, mais à un âge avancé.

Dans les antécédents personnels de la malade : rougeole à 7 ans, laryngites fréquentes jusqu'à l'âge de 12 ans. Pas d'affection des voies respiratoires depuis cette date.

L'examen de la gorge laisse voir les amygdales et le pharynx congestionnés.

L'amygdale gauche est piquetée de quelques points blancs, confluent par places.

Pas de réaction ganglionnaire. Etat général satisfaisant.

La malade fait quelques gargarismes avec du jus de citron étendu d'eau.

Le 5 novembre, le mal de gorge a complètement disparu. La malade n'éprouve plus de gêne à la déglutition. Elle se dit complètement guérie.

Examen bactériologique

L'examen direct n'a pas été fait.

Le premier ensemencement, effectué le 31 octobre 1920, sur sérum coagulé, nous a donné, après 24 heures, des colonies d'aspect varié.

L'examen microscopique, pratiqué après coloration des préparations par la méthode de Gram, a montré :

1° Des Bacilles de Löffler moyens, en grande quantité.

2° De gros amas de Pneumobacilles.

Une nouvelle culture effectuée le 10 novembre 1920 n'a présenté que du staphylocoque.

OBSERVATION IV (*Personnelle*).

M^{lle} Augusta R..., 8 ans.

Rougeole en 1916. Coqueluche en 1919.

L'enfant, en pension à la campagne, dans une institution où l'on recueille les enfants de parents malades, vient à Lyon passer quelques jours dans sa famille.

Elle se plaint de la gorge. Une infirmière visiteuse constate une température de 37°4.

La petite malade est conduite au Laboratoire pour examen bactériologique, le 3 janvier 1921.

Nous constatons une rougeur vive des amygdales et quelques points blancs.

Au moyen d'un écouvillon stérile, nous prélevons des mucosités sur les amygdales et nous ensemençons largement un tube de sérum coagulé.

Après 24 heures, de nombreuses colonies d'aspects variés ont poussé.

L'examen microscopique nous montre du Löffler en abondance et du Pneumobacille.

L'enfant retourne dans sa famille.

Le 8 janvier, ses parents, impressionnés par le résultat de l'analyse, demandent son admission à l'hôpital de la Charité. (1)

(1) Nous remercions très vivement M. le Professeur Mouriquand dans le service duquel cette malade et sa sœur ont été traitées, de la bienveillance avec laquelle il a bien voulu nous communiquer le résultat de ses observations.

Du 8 au 12 janvier, on observe, dans le service, une température de 38°5, mais la gorge paraît nette.

L'examen bactériologique du pharynx se montrant négatif, l'enfant quitte l'hôpital le 14 janvier.

Nous avons revu la petite malade et elle nous a dit n'avoir plus souffert de la gorge depuis sa sortie de l'hôpital.

OBSERVATION V (*Personnelle*)

M^{lle} Emilie R..., 12 ans.

Sœur de la malade dont l'observation précède celle-ci.

Rougeole en 1916. Coqueluche en 1919.

Cette jeune fille nous arrive au Laboratoire en même temps que sa sœur, le 3 janvier 1921, car on craint une contagion.

Elle ne se plaint pas de la gorge. La température n'a pas été prise. Nous constatons de la rougeur des amygdales et du pharynx. Pas de fausses membranes.

Nous prélevons, avec un écouvillon, des exsudats des amygdales et du pharynx et nous procédons à une culture sur sérum coagulé.

Après 24 heures, on constate la présence de nombreuses colonies. L'examen microscopique montre des Bacilles diphtériques et des Pneumobacilles en grande quantité.

Cinq jours après, l'enfant est conduite par ses parents à l'hôpital en même temps que sa sœur.

Elle y reste 6 jours durant lesquels son état général paraît satisfaisant, les amygdales ne sont pas œdématiées, la gorge est nette.

La culture des exsudats pharyngés s'étant montrée négative, l'enfant quitte l'hôpital le 14 janvier 1921.

Nous avons revu les parents, qui nous ont affirmé que la jeune malade est restée, depuis, en excellente santé.

OBSERVATION VII (*Personnelle*).

B..., 17 ans.

Mauvais état général. Tuberculose au début.

Angine, catarrhe nasal, suppuration des oreilles.

Le 17 mars 1921, nous faisons deux cultures sur sérum coagulé : l'une avec les exsudats pharyngés, l'autre avec les mucosités nasales.

Après 24 heures, nous constatons que des colonies à aspects divers ont poussé dans les deux tubes de sérum.

L'examen microscopique nous montre des B. de Löffler moyens et longs et une grande abondance de Pneumobacilles.

Le malade ne se plaint pas de la gorge. Son état général reste stationnaire et défectueux.

Le 24 avril, nous procédons à deux nouvelles cultures dans les mêmes conditions que le 17 mars.

Ces deux cultures se montrent négatives.

Un examen pratiqué le 4 mai nous a fait constater la présence de B. de Löffler dans les cavités nasales. Pas de Pneumobacilles.

2. Description clinique des Angines à B. diphtériques et Pneumobacilles associés.

Les observations qui précèdent nous permettent de déduire des considérations générales relatives à la symptomatologie, la marche, la durée, le diagnostic des angines à B. diphtériques et Pneumobacilles associés. — Nous exposerons, sommairement, ces considérations.

SYMPTOMATOLOGIE

Signes locaux. — On observe, sur les amygdales, tantôt une simple congestion, tantôt de petits points blancs nacrés, isolés ou confluent, tantôt enfin, une fausse membrane extrêmement ténue, sorte de voile léger, adhérent, pouvant s'étendre sur les piliers et le voile du palais. Cette fausse membrane se désagrège parfois très difficilement. Après arrachement, elle se reproduit avec

rapidité mais sans tendance à former une couche continue comme les angines de la diphtérie. — Le pharynx est toujours congestionné.

Signes fonctionnels. — Ces signes sont généralement nuls et ce n'est que par hasard que l'angine a été découverte. Parfois, cependant, on peut observer une légère dysphagie et une gêne dans la région pharyngée. Pas de troubles de la voix. Pas d'engorgement ganglionnaire.

Signes généraux. — Les symptômes généraux manquent. Nous avons observé, seulement, une légère fièvre. Les sujets de nos trois premières observations personnelles nous ont paru jouir d'une santé très satisfaisante. Le mauvais état général du quatrième malade est, vraisemblablement, sous la dépendance de sa bacillose.

MARCHE. — DURÉE

Nous ignorons le mode de début des angines à B. de Löffler et Pneumobacille associés.

Nous savons que l'affection est de durée variable, généralement très courte, ne dépassant pas quelques jours, mais pouvant revêtir, parfois, une chronicité remarquable.

Aucun cas de récurrence n'est survenu. Un de nos malades a seulement présenté, de nouveau, du Löffler, après sa guérison.

PRONOSTIC

Le pronostic de l'angine diphtéro-pneumobacillaire doit être considéré comme bénin. En tout cas, le bacille diphtérique n'aggrave pas une angine pneumobacillaire,

que cette angine se montre bénigne comme dans la plupart de nos observations ou qu'elle affecte une forme plus sévère, comme dans l'observation que nous rapportons.

Toutefois, il est à noter que l'affection n'immunise pas contre une nouvelle atteinte du B. diphtérique qui, seul maître du terrain, pourra alors garder toute sa virulence.

— Dans une observation recueillie par M. le professeur agrégé Favre, dans son service de l'Hôtel-Dieu de Lyon, l'angine mixte diphtérique et pneumobacillaire se trouva compliquée de phénomènes généraux qui firent porter le diagnostic de fièvre typhoïde.

L'évolution clinique et les recherches de laboratoire conduisirent rapidement à l'élimination de ce dernier diagnostic et permirent d'incriminer l'infection pharyngée et de la rendre responsable des phénomènes observés dans la pathogénie des symptômes.

Dans cette infection évoluant avec une allure sévère, chez une femme enceinte, la participation de la diphtérie ne s'avoua jamais que très secondaire. L'infection par le bacille de Löffler ne fut qu'une diphtérie de laboratoire. Par contre, le pneumobacille paraît avoir été le principal auteur de la scène morbide.

On observa, chez cette malade, une pyélonéphrite dont le pus se montra riche en pneumobacilles.

On voit donc que si, habituellement, l'angine pneumobacillaire évolue sans retentissement sur l'état général (il semble dans ces cas s'agir de formes localisées, uniquement amygdaliennes), il y a cependant des infections pneumobacillaires à point de départ amygdalien pouvant simuler l'infection typhique.

DIAGNOSTIC CLINIQUE

Le diagnostic clinique de l'angine à B. diphtérique et Pneumobacille associés nous paraît assez difficile.

Les points blancs nacrés, les fausses membranes ne manqueront jamais de frapper le médecin et l'absence de signes généraux ne sera pas un élément suffisant pour éliminer les autres affections du pharynx.

I. *Diagnostic avec les angines diphtériques.* — Dans ces angines, les symptômes généraux peuvent revêtir la forme bénigne qu'ils présentent dans les angines à bacilles associés. Mais, les symptômes locaux : dysphagie, sécheresse de la gorge, réaction ganglionnaire, permettront d'éviter une confusion.

II. *Diagnostic avec les angines diphtéroïdes.* — Si le début se fait brusquement, avec frisson, élévation rapide de température, le diagnostic sera facile. Mais, l'affection peut se glisser insidieusement, avec une dysphagie très faible, une fièvre de quelques dixièmes de degrés. Il faudra, alors, se référer à l'adénopathie sous-maxillaire, l'accentuation vraie, quoique faible, des caractères fonctionnels.

III. *Diagnostic avec les angines à pneumobacille.* — Le diagnostic clinique est extrêmement difficile. On se souviendra que dans les angines à B. de Löffler et Pneumobacille associés, les fausses membranes sont parfois précédées d'un œdème considérable de la luette et des amygdales et que dans les angines à pneumobacilles purs, les membranes sont extrêmement persistantes.

IV. *Diagnostic avec l'amygdalite chronique.* — Dans

l'amygdalite, l'haleine est fétide, la voie enrouée, la déglutition gênée. Si l'on exerce une pression sur l'amygdale on voit les loges se vider de leur contenu, tandis que dans les angines à B. de Löffler et Pneumobacille associés le contenu cryptique est toujours adhérent.

V. *Angine du muguet*. — Le muguet se produit sans réaction générale ou locale ; il peut donc simuler, aisément, une angine à bacilles associés. Un examen minutieux permettra cependant de constater la faible adhérence des fausses membranes. On retiendra également l'état cachexique qui suit, rapidement, l'atteinte par le muguet.

VI. — *Pharyngo-mycose leptothrixique*. — Dans cette affection les signes généraux et fonctionnels sont à peu près nuls. Les amygdales, le voile du palais, le pharynx se recouvrent de points blanchâtres ou jaunâtres, d'une consistance ferme et dure, très adhérents à la muqueuse. On voit combien la différenciation d'avec les angines à bacilles associés pourra être difficile. Dans la plupart des cas l'examen bactériologique, seul, posera le diagnostic.

VII. Dans l'*amygdalite colibacillaire*, l'état général et le fonctionnement du tube digestif sont fortement atteints. D'ailleurs, les lésions se trouvent toujours strictement limitées aux amygdales.

VIII. *L'angine ulcéro-membraneuse* se traduit cliniquement par une haleine fétide, des ulcérations buccales analogues aux ulcérations des amygdales et du pharynx. Les fausses membranes sont grisâtres, faciles à détacher, affectant un aspect de bouillie grisâtre.

IX. *Angine membraneuse syphilitique.* — Les plaques muqueuses du pharynx et des amygdales recouvertes de membranes peuvent en imposer pour une angine à fausses membranes. Les antécédents du malade, l'examen des lésions cutanées ou muqueuses concomitantes éviteront toute erreur.

X. *Tuberculose du pharynx.* — L'état général, les symptômes fonctionnels, les lésions pulmonaires ne permettent pas la confusion avec une simple angine.

III. — DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE

L'exposé que nous venons de tracer concernant les éléments cliniques du diagnostic ne laisse pas de doute quant à la difficulté de différenciation des angines. On comprend combien il est utile d'avoir recours à l'examen bactériologique. Il faut procéder à cet examen même dans les cas où l'on se croit assuré du diagnostic clinique.

La recherche du bacille diphtérique et du pneumobacille se fait de deux façons :

1° *Examen direct.* — L'écouvillon qui a balayé les amygdales et le pharynx est promené sur deux lames. L'une de ces préparations sera colorée au bleu de méthylène, l'autre selon la méthode de Gram.

Cet examen ne peut donner que des indications car, suivant les hasards de l'étalement, la préparation pourra montrer les deux bacilles associés ou seulement l'un d'entre eux. Il faut donc recourir à la culture.

2° *Culture.* — On agit comme dans le cas des angines suspectes de diphtérie. L'écouvillon est promené plusieurs fois sur le sérum coagulé. On obtient alors, après une vingtaine d'heures, une floraison déjà assez caractéristique macroscopiquement. Les colonies de bacilles de Löffler forment un piqueté fin, en tête d'épingle ; les colo-

nies de pneumobacilles, au contraire, dessinent une traînée humide, grisâtre, visqueuse et filante.

On prélève, avec le fil de platine, une minime portion du champ de culture et on fait un étalement sur la lame. Après coloration de la préparation par le Gram, on constate la présence de microorganismes facilement reconnaissables pour du bacille diphtérique et de bacilles ou diplobacilles, à extrémités arrondies, polymorphes, pourvus d'une capsule, non colorés par le Gram, tous caractères qui désignent le pneumobacille.

En cas de doute sur la nature de l'un des deux éléments microbiens, on isolerait les colonies et on procéderait à l'inoculation au cobaye jeune pour le B. de Löffler, à une souris blanche pour le B. de Friedlaender.

Dans les observations que nous citons, nous avons déterminé le Pneumobacille et le B. diphtérique par la forme, les propriétés de colorabilité et les caractères culturels de ces microbes.

Deux fois (observation IV, observation de M. le professeur agrégé Favre, dans son service), nous avons recouru, pour lever tout soupçon d'erreur, à l'inoculation au cobaye des bacilles diphtériques isolés et rendus plus virulents par quelques cultures successives. Dans ces deux cas, le cobaye inoculé est mort après quarante-huit heures, présentant, nettement, tous les signes de l'infection diphtérique.

IV. — TRAITEMENT

Toutes les observations que nous connaissons s'accordant pour reconnaître à l'angine à B. diphtériques et Pneumobacilles associés une remarquable bénignité, nous pensons que des lavages fréquents au bleu de méthylène étendu ou à l'eau boriquée, des attouchements avec une solution de chlorure de zinc au 1/10° ou avec la solution iodo-iodurée constitueraient une thérapeutique suffisante.

Cependant, en raison de la présence du bacille de Löffler et du petit nombre d'observations dont nous disposons, le médecin devra prendre le parti le plus sûr et procéder au traitement sérothérapique.

V. — CONCLUSIONS

I. — Le bacille diphtérique se montre très fréquemment associé, au niveau du pharynx, à d'autres agents pathogènes.

II. — On connaît, en clinique, le rôle de quelques-unes de ces associations. Certains microbes associés constituent, habituellement, pour le bacille diphtérique, un facteur d'aggravation de virulence qui se traduit, en clinique, par une augmentation de la gravité.

III. — Par contre, certaines associations atténuent l'expression clinique de la localisation diphtérique sur les amygdales et les phénomènes généraux qu'elle entraîne.

IV. — Nous signalons, à ce point de vue, l'association du Bacille de Löffler et du Pneumobacille. Dans ces cas d'association, les angines revêtent la physionomie de l'angine pneumobacillaire plutôt que de l'angine diphtérique. Que ces angines soient légères, comme dans les cas que nous avons observés ou qu'elles soient accompagnées de phénomènes généraux comme dans un des cas que nous rapportons, elles ne paraissent pas modifiées dans leur expression clinique par la présence du bacille de Löffler qui n'est souvent qu'une trouvaille de culture.

V. — La constance des faits que nous avons observés dans sept cas permet d'éliminer l'explication que l'on donnerait d'une simple coïncidence ou d'une atténuation fortuite du bacille de Löffler.

VI. — Ces faits d'atténuation d'un microbe par un autre ont une grande importance en pathologie générale et pourront, peut-être, dans l'avenir, trouver des applications dans le domaine de la thérapeutique.

Le Président de la Thèse,

Signé : P. COURMONT.

Vu : Le Doyen,

Signé : Jean LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER,

Lyon, le 22 juin 1921

Le Recteur, Président de l'Université,

Signé : JOUBIN.

VI. INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES

NICOLLE et HÉBERT. — Les angines à B. de Friedlaender. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1897.)

NICOLLE et HÉBERT. — *Presse médicale*, 31 mai 1912.

HÉBERT. — 1896. Thèse de Paris. Les angines pneumobacillaires.

HÉRICOURT. — Des Associations microbiennes. (*Revue médicale*, 1888.)

ROGER. — Effet des Associations microbiennes. (*Bulletin de la Société de Biologie*, 19 janvier 1889.)

BLASI et RUSSO TRAVALLI. — Contribution à l'étude des Associations bactériennes de la diphtérie. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1896.)

ETIENNE. — Le Pneumobacille de Friedlaender ; son rôle en pathologie. (*Arch. de Méd. expériment.*, 1895.)

EMMERICH. — La guérison du charbon. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1887, p. 605.)

D^r GARRÉ. — Antagonisme des bactéries. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1888, p. 218.)

D^r BRISSAUD. — Le Pneumobacille de Friedlaender. (Thèse de Lyon, 1912.)

DEBOVE et SALLARD. — Précis de Pathologie interne.

PAVONE. — Sur la concurrence vitale des bacilles de la fièvre typhoïde et du Bacille du charbon. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1888, p. 330.)

GRIMBERT. — Recherches sur le Pneumobacille de Friedlaender. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1895.)

LEMOINE. — Contribution à l'étude bactériologique des angines non diphthériques. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1895.)

DESCOS. — Angine à Pneubacille. (*Presse médic.*, 5 mars 1902.)

NICOLLE et HÉBERT. — Les angines à Bacille de Friedlaender. (*Presse médicale*, 25 janvier 1899.)

TORTINEAU. — Traitement du Charbon par la pyocyanase. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1910.)

J. COURMONT. — Précis de Bactériologie.

P. COURMONT et ROCHAIX. — Précis d'Hygiène.

SPILLMANN et WIDAL. — Les Associations microbiennes et les infections mixtes. (Rapport au Congrès médical de Montpellier, 1898.)

VINCENT. — Infection strepto-typhique. (Soc. de Biolog., 2 juillet 1892.)

LES ASSOCIATIONS MICROBIENNES. — *Annales de Médec.*, tome VI.

MACÉ. — Bactériologie.

Table des Matières

I. — NOTIONS PRÉLIMINAIRES.	Pages
<i>Introduction</i>	9
<i>Les Angines à B. diphtérique pur</i>	14
<i>Les Angines à B. diphtérique associé</i>	15
Association diphtéro-streptococcique.	
— — -staphylococcique.	
— — -pneumococcique.	
— — -colibacillaire.	
— — -protéique.	
— — -fuso-spirillaire.	
<i>Les Angines non diphtériques</i>	16
Angines à Streptocoque.	
— Pneumobacille.	
— Staphylocoque.	
— Pneumocoque.	
— Ulcéro-membraneuses.	
II. — RECHERCHES CLINIQUES.	
1° <i>Observations cliniques d'angines à B. diphtériques et Pneumobacilles associés.</i>	
Observations I, II, III, IV, V, VI.....	19
2° <i>Description clinique des angines à B. diphtériques et Pneumobacilles associés.</i>	
a) Symptomatologie	23
b) Marche. Durée	24
c) Pronostic	24
d) Diagnostic clinique avec :	
Les Angines diphtériques.....	26
— diphtéroïdes.....	26
— à Pneumobacilles.....	26

	Pages
L'amygdalite chronique	26
L'angine du muguet	27
La pharyngo-mycose leptothrixique.....	27
L'amygdalite colibacillaire.....	27
L'angine ulcéro-membraneuse.....	27
L'angine membraneuse syphilitique.....	28
La tuberculose du pharynx.....	28
III. — DIAGNOSTIC BACTÉRIOLOGIQUE.	29
IV. — TRAITEMENT.	31
V. — CONCLUSIONS.	33
VI. — INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES.....	35

Imprimerie NOIRCLERC & FÉNÉTRIER, 3, rue Stella, Lyon.
